

**DER STOFFWECHSEL DER SKELETTMUSKULATUR
DER MAUS UNTER DEM EINFLUSS VON METHAMPHETAMIN
(Pervitin) UND PROPRANOLOL (Dociton)**

von

Norbert Fröhlich

aus

Pittersdorf/Bayreuth

1970 # 204



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. F. Heim

**DER STOFFWECHSEL DER SKELETTMUSKULATUR
DER MAUS UNTER DEM EINFLUSS VON METHAMPHETAMIN
(Pervitin) UND PROPRANOLOL (Dociton)**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Norbert Fröhlich

aus

Pittersdorf/Bayreuth

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. H. Valentin
Referent: Prof. Dr. C.-J. Estler
Korreferent: Prof. Dr. F. Heim

Tag der mündlichen Prüfung: 4. 3. 1970

Meinen lieben Eltern

sei diese Arbeit in Dankbarkeit gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

Seite

I. EINLEITUNG	1
II. METHODIK	6
III. ERGEBNISSE	8
a) Propranolol	
b) Methamphetamin	
c) Propranolol + Methamphetamin	
IV. DISKUSSION	12
a) Propranolol	
b) Methamphetamin	
c) Propranolol + Methamphetamin	
V. ZUSAMMENFASSUNG	22
VI. ABBILDUNGEN	24
VII. LITERATURVERZEICHNIS	30
LEBENS LAUF	33

I. WIRKUNGSWEISE

Amphetamin (β -Phenylisopropylamin) und sein Methyl-derivat Methamphetamin (β -Phenylisopropylmethylamin) gehören in die Gruppe der sogenannten indirekt wirkenden Sympathicomimetika. Hierunter versteht man Arzneimittel, deren Wirkungsbild dem einer Erregung des sympathischen Anteils des vegetativen Nervensystems entspricht, also der Wirkung der körpereigenen Sympathicusstoffe Adrenalin und Noradrenalin ähnelt. Im Gegensatz zum Adrenalin und Noradrenalin, die direkt mit den adrenergen Rezeptoren reagieren und daher auch als "direkt" wirkende Sympathicomimetika bezeichnet werden, reagieren die "indirekt" wirkenden Sympathicomimetika aber nicht unmittelbar mit dem Rezeptor, sondern dadurch, dass sie in die Katecholamin-Speichergranula aufgenommen werden und die dort gespeicherten adrenergen Neurotransmitterstoffe verdrängen, die dann ihrerseits über eine Reaktion mit den Rezeptoren die pharmakologische Wirkung auslösen. Mit einem solchen Mechanismus werden die zahlreichen peripheren Wirkungen von Amphetamin,

Methamphetamin und verwandten Verbindungen erklärt (Fleckenstein und Stöckle 10, Goodman und Gilman 12, Muscholl 17). Die hervorstechendste Eigenschaft von Methamphetamin und Amphetamin ist aber nicht die sympathicomimetische Wirkung am Herzen, am Kreislauf und an den verschiedenen glattmuskulären Organen in der Peripherie, sondern die zentral erregende Wirkung dieser Arzneimittel. Man bezeichnet die Gruppe der genannten Arzneimittel deshalb auch als Weckamine.

Die zentral stimulierende Wirkung des Methamphetamin ist im Tierversuch sehr stark ausgeprägt. Bei Mäusen äussert sie sich in einer erheblichen Zunahme der motorischen Aktivität. So nimmt z.B., wie u.a. Estler u. Ammon(4), Heim u. Mitarb.(13), Ott(21) sowie Täuber (24) gezeigt haben, die Laufleistung von Mäusen nach Gabe von Methamphetamin unter Umständen auf mehr als das 10fache der Norm zu. Es ist daher einleuchtend, dass bei einer derartigen Steigerung der Muskelarbeit unter dem Einfluss von Methamphetamin der Stoffwechsel der Muskulatur zunehmen muss. Die am

Sauerstoffverbrauch der Tiere erkennbare Steigerung des Gesamtstoffwechsels ist bei den Mäusen allerdings geringer als man aufgrund der starken Motilitätssteigerung eigentlich erwarten würde (Heim und Mitarbeiter 13, Opitz und Mitarbeiter 19, Ott 21, Täuber 24). Es ist daher nach Opitz und Mitarbeiter (19) unwahrscheinlich, dass sie mit der Muskelarbeit im Zusammenhang steht, denn auch Adrenalin, das nicht zentralerregend und motilitätssteigernd wirkt, erhöht den Sauerstoffverbrauch (Strubelt 23). Überhaupt ist die Ursache dieser sogenannten calorigenen Wirkung der Sympathicomimetika noch nicht geklärt.

Doch abgesehen davon, wie die Steigerung des Gesamtstoffwechsels der Tiere zustande kommt, muss man erwarten, dass der Stoffwechsel und damit auch der Substratbedarf der unter Methamphetamin zu vermehrter Arbeitsleistung angeregten Skelettmuskulatur zunehmen. Das sollte sowohl für den Kohlenhydrat- als auch für den Fettstoffwechsel gelten, denn Kohlenhydrate und Fettsäuren stellen die wichtigsten

Substrate für den Muskelstoffwechsel, dar (Drummond 2, Gerlach 11).

In der vorliegenden Studie sollte daher untersucht werden, welchen Einfluss Methamphetamin auf den Kohlenhydratstoffwechsel und Energiestoffwechsel der Skelettmuskulatur und auf die unveresterten Fettsäuren als zweites energielieferndes Substrat besitzt.

Weiterhin sollte der Einfluss von Propranolol auf die durch Methamphetamin hervorgerufenen Veränderungen im Muskelstoffwechsel geprüft werden.

Beim Propranolol handelt es sich um einen Blocker der adrenergen β -Rezeptoren, der in einer höheren Dosierung die Mobilisierung der Glykogenvorräte in der Muskulatur und den glykolytischen Abbau der Kohlenhydrate hemmen kann (Estler und Ammon 5). Weiterhin ist bekannt, dass β -Rezeptorenblocker auch die Lipolyse im Fettgewebe blockieren und somit das Fettsäureangebot an die Muskulatur verringern können

(Westermann 26). Da nun Estler und Ammon (4) gezeigt haben, dass Propranolol die Methamphetaminerregung abschwächt, stellte sich die Frage, ob diese Abschwächung auf der von Estler und Ammon (4) beschriebenen zentralen antiadrenergen Wirkung des Propranolol beruht, oder ob sie einfach dadurch zustande kommt, dass Propranolol die Substratversorgung der Muskulatur derart beeinträchtigt, dass eine Steigerung der Muskelarbeit nicht mehr im gleichen Masse wie bei den nur mit Methamphetamin behandelten Tieren möglich ist.

Zur Klärung dieser Fragen wurden Mäuse analog zu den Versuchen von Estler und Ammon (4) mit $3\mu\text{g/g}$ Methamphetamin allein oder gleichzeitig mit $5\mu\text{g/g}$ Propranolol behandelt. Anschliessend wurden der Gehalt der Muskulatur an Glykogen als Reservekohlenhydrat, Pyruvat und Lactat als Endprodukte des glykolytischen Kohlenhydratabbaues, sowie die energiereichen Phosphorsäureester, Adenosintriphosphat (ATP) und Kreatinphosphat als Parameter für den Energiehaus-

halt der Muskulatur gemessen. Der Einfluss von Methamphetamin und Propranolol auf den Kohlenhydratstoffwechsel der Leber und den damit im Zusammenhang stehenden Blutzuckerspiegel ist Gegenstand einer anderen Versuchsreihe (Fickl 9).

II. METHODIK

Alle Versuche wurden an Inzuchtmäusen des Stammes NMRI durchgeführt, die am Institut in Koloniezucht gezüchtet und mit Standarddiät (Altromin R) und Wasser ad libitum ernährt worden waren. Unmittelbar vor Versuchsbeginn erhielten die Tiere $3 \mu\text{g/g}$ Methamphetamin HCL. s.c. oder $5 \mu\text{g/g}$ Propranolol HCL. i.p. oder dieselben Dosen beider Pharmaka gleichzeitig. Während des Versuches wurden die Tiere in kleinen Gruppen in Glasgefäßen bei 25°C Raumtemperatur gehalten.

Ein bzw. zwei Stunden nach der Arzneimittelinjektion wurden die Tiere getötet und zwar für die Bestimmung der Metaboliten im Muskelgewebe durch

Eintauchen in flüssige Luft, für die Bestimmung der unveresterten Fettsäuren im Serum durch Dekapitation.

Muskelgewebe wurde aus der Oberschenkelmuskulatur der Hinterextremitäten in noch gefrorenem Zustand präpariert, pulverisiert und während des Auftauens mit Perchlorsäure bzw. mit Methanol enteiwisst. In den Gewebsextrakten wurden die Metaboliten nach folgenden Methoden bestimmt :

Glykogen kolorimetrisch nach Kemp und Kits van Heijningen,

Pyruvat enzymatisch in Anlehnung an eine unveröffentlichte Methode von Bücher,

Lactat nach Scholz und Mitarbeiter,

Kreatinphosphat und ATP wurden im kombinierten enzymatischen Test von Lamprecht und Stein bestimmt.

Für die Bestimmung der unveresterten Fettsäuren wurde die kolorimetrische Mikromethode von Duncombe herangezogen.

Pro Pharmakon und Behandlungszeit wurden je nach zu erwartender Streuung 9-26 Einzeltiere verwendet. Aus den Ergebnissen wurden Mittelwerte und deren Streuung berechnet. Die Ergebnisse wurden mit Hilfe des t-Tests von Student statistisch überprüft (Weber 25). Unterschiede zwischen zwei Mittelwerten wurden als signifikant angesehen, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit P nicht grösser als 0,05 war.

III. ERGEBNISSE

a) Propranolol (Abb. 1-6, Seite 24 und 25)

5 $\mu\text{g/g}$ Propranolol allein führten zu einer vorübergehenden Abnahme der unveresterten Fettsäuren im Serum um 0,096 $\mu\text{val/ml}$, eine Stunde nach der Injektion. Nach zwei Stunden lag der Gehalt des Serums an unveresterten Fettsäuren nicht signifikant um 0,05 $\mu\text{val/ml}$ über dem Ausgangswert (Abb. 1).

Gleichzeitig mit den unveresterten Fettsäuren im Serum nahm auch der Glykogengehalt der Muskulatur

signifikant ab und zwar um $4,1 \mu\text{Mol/g}$. Nach zwei Stunden lag der Glykogengehalt nur noch um $2,6 \mu\text{Mol/g}$ unter dem Ausgangswert und war nicht signifikant von diesem verschieden (Abb.2). Der Pyruvatgehalt nahm in der zweiten Stunde geringfügig ab (Abb.3). Der Unterschied zum Kontrollwert war aber nicht signifikant. Der Lactatgehalt fiel während der gesamten Versuchszeit laufend ab (Abb.4). Nach einer Stunde betrug die Abnahme $0,65 \mu\text{Mol/g}$ ($=17\%$), nach zwei Stunden $1,17 \mu\text{Mol/g}$ ($=29\%$). Beide Unterschiede sind signifikant. Auf den ATP- und Kreatinphosphatgehalt der Muskulatur hatte Propranolol keinen Einfluss (Abb.5 und 6).

b) Methamphetamin (Abb. 7-12, Seite 26 und 27)

$3 \mu\text{g/g}$ Methamphetamin allein erhöhten den Gehalt des Serums an unveresterten Fettsäuren (Abb.7). Die Zunahme nach einer Stunde um $0,03 \mu\text{val/ml}$ war noch nicht signifikant, aber der Anstieg um $0,06 \mu\text{val/ml}$ ($=15\%$) nach zwei Stunden war signifikant.

Der Glykogengehalt der Muskulatur nahm in der ersten

Stunde um $7,9 \mu\text{Mol/g}$ signifikant ab (Abb.8). In der zweiten Stunde nach der Methamphetamingabe erfolgte keine weitere Veränderung mehr. Der Glykogengehalt betrug $16,5 \mu\text{Mol/g}$ und lag damit um $7,6 \mu\text{Mol/g}$ unter dem Kontrollwert. Die geringfügigen Veränderungen im Pyruvatgehalt der Muskulatur waren nicht signifikant (Abb.9). Der Lactatgehalt zeigte in der ersten Stunde keine signifikanten Veränderungen (Abb.10). In der zweiten Stunde lag er um $1,07 \mu\text{Mol/g}$ signifikant unter dem Kontrollwert. Der ATP- und Kreatinphosphatgehalt wurde durch Methamphetamin nicht verändert (Abb.11 und 12).

c) Methamphetamin + Propranolol (Abb.13-18, S. 28 u.29)

Bei gleichzeitiger Gabe von Methamphetamin ($3 \mu\text{g/g}$) und Propranolol ($5 \mu\text{g/g}$) nahmen die unveresterten Fettsäuren in der ersten Stunde um $0,07 \mu\text{val/ml}$ signifikant ab (Abb.13). Sie lagen damit im gleichen Bereich wie nach Gabe von Propranolol allein und signifikant unter dem Wert, der nach alleiniger Gabe

von Methamphetamin gefunden wurde. Nach zwei Stunden war der Gehalt des Serums an unveresterten Fettsäuren nicht mehr signifikant vom Kontrollwert, sowie von den nach Gabe von Propranolol bzw. Methamphetamin allein gemessenen Werten verschieden.

Der Glykogengehalt der Muskulatur war eine und zwei Stunden nach der kombinierten Gabe von Methamphetamin + Propranolol signifikant vermindert (Abb.14): nach einer Stunde um $5,7 \mu\text{Mol/g}$, nach zwei Stunden um $5,4 \mu\text{Mol/g}$. Diese Abnahme war etwas geringer als bei den nur mit Methamphetamin behandelten Mäusen, doch waren die Unterschiede nicht signifikant. Auch der Unterschied zu den nur mit Propranolol behandelten Tieren war nicht signifikant. Im Pyruvatgehalt der Muskulatur traten auch nach Gabe von Methamphetamin + Propranolol keine signifikanten Veränderungen ein (Abb.15). Der Lactatgehalt der Muskulatur fiel bereits in der ersten Stunde stark um $1,0 \mu\text{Mol/g}$ ab (Abb.16). Der Wert von $3,01 \mu\text{Mol/g}$ war signifikant vom Kontrollwert und vom Lactatgehalt der nur mit Methamphetamin behandelten Mäuse verschieden.

Nach zwei Stunden betrug der Lactatgehalt der Muskulatur $2,76 \mu\text{Mol/g}$ und wich damit von dem nach einer Stunde gemessenem Wert nicht signifikant ab. Auch gegenüber den zwei Stunden nach Gabe von Methamphetamin allein oder Propranolol allein beobachteten Lactatgehalten der Muskulatur bestanden keine signifikanten Unterschiede. Im ATP- und Kreatinphosphatgehalt traten auch nach kombinierter Gabe von Methamphetamin + Propranolol keine signifikanten Veränderungen ein (Abb.17 und 18).

IV. DISKUSSION

a) Propranolol

In einer früheren Veröffentlichung hatten Estler und Ammon (5) gezeigt, dass $20 \mu\text{g/g}$ Propranolol bei Mäusen zu erheblichen Veränderungen im Metabolitgehalt der Muskulatur führen. Sie beobachteten eine Zunahme des Glykogengehaltes, sowie eine Vermin-

derung von Pyruvat und Lactat. Sie deuteten diese Befunde im Sinne einer Einschränkung von Glykolyse und Glykogenolyse in der Muskulatur. Wie die vorliegenden Untersuchungen zeigen, weichen die durch 5 $\mu\text{g/g}$ Propranolol hervorgerufenen Veränderungen im Metabolitgehalt der Muskulatur von den durch die höhere Dosis verursachten ab. Der wesentlichste Unterschied findet sich beim Glykogengehalt, der nach Gabe von 5 $\mu\text{g/g}$ Propranolol nicht zu-, sondern vorübergehend abnimmt. Das bedeutet, dass durch 5 $\mu\text{g/g}$ Propranolol der Glykogenabbau nicht gehemmt, sondern eher beschleunigt wird. Das unterschiedliche Verhalten der Glykogenolyse könnte im Zusammenhang mit dem Verhalten der unveresterten Fettsäuren stehen, da diese, nach Krause(15), einen regulierenden Einfluss auf die Glykogenolyse zu besitzen scheinen. Nach 5 $\mu\text{g/g}$ Propranolol nimmt, wie die Abbildung auf Seite 24 zeigt, der Gehalt des Serums an unveresterten Fettsäuren ab. Da man ein Gleichgewicht zwischen dem Fettsäuregehalt des Blutes und des Cytoplasmas annehmen muss, entfällt bei einer

Senkung des Fettsäurespiegels der bremsende Effekt der Fettsäuren auf die Glykogenolyse und der Glykogenabbau wird beschleunigt. Nach Verabreichung von 20 $\mu\text{g/g}$ Propranolol finden sich dagegen nach unveröffentlichten Befunden von Estler keine signifikanten Veränderungen im Fettsäurespiegel des Blutes, so dass in diesem Fall die antiadrenerge Wirkung des β -Rezeptorenblockers Propranolol das Geschehen bestimmt und zu einer Verschiebung des Gleichgewichtes zwischen Glykogenabbau und Glykogenaufbau in Richtung Glykogensynthese führt.

Schwer zu deuten ist die Abnahme des Lactatgehaltes, denn man würde erwarten, dass der verstärkte Glykogenabbau zu einer Anhäufung der Endprodukte der Glykolyse (Pyruvat und Lactat) führen würde, was jedoch nicht der Fall ist. Möglicherweise spielen hier zwei Faktoren eine Rolle : einmal die von Estler und Ammon (4) vermutete Hemmung der Glykolyse durch Propranolol und zweitens eine vermehrte Utilisation von Lactat im oxydativen Stoffwechsel als Ersatz für die

in vermindertem Umfang verfügbaren Fettsäuren. Dadurch kann eine normale Versorgung der Muskulatur mit energiereichen Phosphaten sichergestellt werden.

b) METHAMPHETAMIN

Wie von zahlreichen Untersuchern gezeigt wurde (Estler und Ammon 4, Heim und Mitarbeiter 13, Ott 21, Täuber 24), führt Methamphetamin bei Mäusen zu einer erheblichen Zunahme der Laufaktivität und damit auch zu einer beträchtlichen Steigerung der Arbeitsleistung der Skelettmuskulatur. Eine vermehrte Arbeitsleistung der Muskulatur ist aber nur dann möglich, wenn gleichzeitig eine vermehrte Versorgung der Muskelzellen mit dem benötigten Substrat gewährleistet wird. Dies ist auch tatsächlich der Fall, denn unter dem Einfluss von Methamphetamin werden die Glykogenvorräte der Leber in verstärkter Masse mobilisiert (Fickl 9) und in Form von Glucose an das Blut abgegeben, so dass über den erhöhten Blutzuckerspiegel (Estler und Ammon 4) den Organen vermehrt Kohlen-

hydrate zur Verbrennung angeboten werden. Wie die Zunahme der unveresterten Fettsäuren im Serum zeigt, die in analoger Weise für Amphetamin von Fassina(8), Opitz (18), sowie von Opitz und Loeser (20) beschrieben wurde, wird auch die Lipolyse im Depotfett stimuliert, sodass zugleich ein ausreichendes Angebot an diesem wichtigen Substrat, das gerade für die arbeitende Muskulatur von grösster Bedeutung ist (Drummond 2), sicher gestellt wird. Darüber hinaus wird auch noch das in der Muskulatur selbst enthaltene Glykogen mobilisiert, und damit der Muskulatur zusätzliches Substrat angeboten. Die Abnahme des Lactatgehaltes ist am wahrscheinlichsten damit zu erklären, dass zur besseren oxydativen Energiegewinnung das beim glykolytischen Kohlenhydratabbau anfallende Pyruvat vorwiegend in den Zitronensäurezyklus übergeführt wird. Damit bestünde eine Analogie zu den Verhältnissen, die von Estler und Ammon (4) im Gehirn beschrieben wurden. Wie der Gehalt der Muskulatur an energiereichen Phosphaten erkennen lässt, kann auf diese Weise auch der erhöhte

Energiebedarf der Muskulatur gedeckt werden.

c) METHAMPHETAMIN + PROPRANOLOL

Wie Estler und Ammon (4) gezeigt haben, schwächt Propranolol in einer Dosis von $5 \mu\text{g/g}$ i.p. die durch $3 \mu\text{g/g}$ Methamphetamin s.c. hervorgerufene Erregung bei Mäusen ab. Die Laufaktivität der mit Propranolol + Methamphetamin behandelten Mäuse ist aber immer noch sehr viel grösser, als die, der mit physiologischer Kochsalzlösung behandelten Kontrolltiere. Es ist also zu erwarten, dass auch die mit Methamphetamin + Propranolol behandelten Mäuse einen gegenüber den Kontrollen erhöhten Stoffwechsel und Substratbedarf der Skelettmuskulatur haben. Während aber Methamphetamin allein zu einer Steigerung der Lipolyse und einer Zunahme der unveresterten Fettsäuren im Serum führt, ist der Gehalt des Serums an unveresterten Fettsäuren bei den mit Metamphetamin + Propranolol behandelten Mäusen in der ersten Stunde niedriger als bei den Kontrollen. Propranolol

blockiert also, offensichtlich aufgrund seiner antiadrenergen Eigenschaften, zumindest vorübergehend die durch Methamphetamin verursachte Lipolyse im Fettgewebe. Damit ergibt sich ein wichtiger Hinweis darauf, dass die Methamphetamin-Lipolyse durch die sympathicomimetischen Eigenschaften des Methamphetamin ausgelöst wird.

Da die Aufnahme der unveresterten Fettsäuren in die Organe nach den derzeitigen Kenntnissen (Carlson und Mitarbeiter 1) im wesentlichen von der Fettsäurekonzentration im Blut abhängig ist, bedeutet eine Senkung der Fettsäurekonzentration im Serum eine Verminderung des Angebotes an diesem für die Muskulatur sehr wichtigen Substrat.

Die Störung der Substratmobilisation scheint aber nur die Fettsäuren zu betreffen, denn der durch Methamphetamin aktivierte Glykogenabbau wird durch die verwendete Propranololdosis nicht blockiert. Dies ist auffällig, da anzunehmen war, dass Methamphetamin ähnlich wie im Gehirn auch in der

Muskulatur die Glykogenolyse aufgrund seiner sympathicomimetischen Eigenschaften stimulieren würde, und zwar über eine Aktivierung der Adenylzyklase, Vermehrung von zyklischem 3,5-Adenosinmonophosphat und dadurch bedingter Aktivierung des Phosphorylase-systems, und da weiterhin zu erwarten war, dass ein solcher Effekt durch einen β -Rezeptorenblocker wie Propranolol aufzuheben wäre, wie dies auch im Gehirn der Fall ist (Estler und Ammon 4). Dass Propranolol in höherer Dosierung bei Mäusen die Glykogenolyse in der Muskulatur unter normalen Bedingungen und auch im Kältestress zu blockieren vermag, haben Estler und Ammon (5) und Estler, Strubelt und Ammon (7) bereits früher gezeigt. Die niedrigere Dosis von 5 $\mu\text{g/g}$ Propranolol scheint aber nach den vorliegenden Befunden offensichtlich nicht wirksam genug zu sein, die β -Rezeptoren in der Muskulatur und - wie Fickl (9) gezeigt hat - auch in der Leber in grösserem Umfang zu blockieren.

Wie die Untersuchungen von Fickl (9), die unter den

gleichen experimentellen Bedingungen wie die vorliegende Studie durchgeführt wurden, erkennen lassen, führt der Ausfall der Fettsäuren als energielieferndes Substrat zu einer verstärkten Inanspruchnahme der Kohlenhydratreserven, denn der Glykogengehalt der Leber sinkt nach Verabreichung von Methamphetamin + Propranolol stärker und schneller ab, als nach Gabe von Methamphetamin allein. Dass trotzdem der Blutzuckerspiegel nicht signifikant ansteigt, wie dies bei den nur mit Methamphetamin behandelten Mäusen der Fall ist (Estler und Ammon 4), ist wohl dadurch zu erklären, dass die verschiedenen Organe und darunter wohl auch die Muskulatur den Ausfall der Fettsäuren durch eine vermehrte Ausschöpfung des Blutzuckers kompensieren (Fickl 9). Weiterhin wird offensichtlich ähnlich wie bei den nur mit Methamphetamin behandelten Mäusen die Lactatbildung zugunsten des oxydativen Kohlenhydratabbaues eingeschränkt. Da der Gehalt der Muskulatur an energiereichen Phosphaten (Kreatinphosphat und ATP) unverändert bleibt, kann auf diese Weise eine aus-

reichende Energieversorgung der Muskulatur gewährleistet werden.

Unter Berücksichtigung der von Fickl (9) erhobenen Befunde lässt sich daher der Schluss ziehen, dass die Abschwächung der Methamphetaminerregung durch Propranolol offenbar nicht durch einen Energiemangel der Muskulatur (hervorgerufen durch eine eventuelle antilipolytische und antiglykogenolytische Wirkung des β -Rezeptorenblockers) hervorgerufen wird, sondern wohl auf dessen zentrale antiadrenergen Eigenschaften zurückzuführen ist, wie dies auch schon von Estler und Ammon (6) getan wurde.

V. ZUSAMMENFASSUNG

An weissen Mäusen wurde der Einfluss von 5 $\mu\text{g/g}$ Propranolol i.p. und 3 $\mu\text{g/g}$ Methamphetamin s.c. einzeln und in Kombination auf den Gehalt der Skelettmuskulatur an Glykogen, Pyruvat, Lactat, Kreatinphosphat und ATP, sowie auf den Gehalt des Serums an unveresterten Fettsäuren über einen Zeitraum von zwei Stunden untersucht.

Propranolol allein führte nach einer Stunde zu einer Abnahme der unveresterten Fettsäuren im Serum. Der Glykogen- und Lactatgehalt der Muskulatur waren ein und zwei Stunden nach der Propranololgabe vermindert. Demnach scheint die Verminderung des Fettsäureangebotes an die Muskulatur durch eine vermehrte Mobilisierung und Utilisierung von Kohlenhydraten ausgeglichen zu werden.

Methamphetamin allein verabreicht führt zu einer starken Zunahme der Laufaktivität der Tiere. Gleichzeitig stieg die Fettsäurekonzentration im Serum an,

während der Glykogengehalt der Muskulatur abnahm. Diese Veränderungen erklären sich durch die sympathicomimetische Wirkung des Methamphetamin, die zu einer Aktivierung der Lipolyse im Fettgewebe und einer Stimulierung der Glykogenolyse in der Muskulatur führt. Die Abnahme des Lactatgehaltes dürfte Ausdruck einer vermehrten Kohlenhydratutilisation in der vermehrt arbeitenden Skelettmuskulatur sein.

Bei gleichzeitiger Gabe von Methamphetamin und Propranolol ist die Motilität geringer als nach Gabe von Methamphetamin allein. Propranolol blockierte die durch Methamphetamin verursachte Lipolyse, aber nicht die Glykogenolyse in der Muskulatur. Das dadurch verminderte Angebot an Fettsäuren kann aber offensichtlich durch eine vermehrte Ausnutzung der Kohlenhydrate kompensiert werden, so dass der Energiebedarf der Skelettmuskulatur trotz vermehrter Arbeitsleistung gedeckt wird.

Der Einfluss von

PROPRANOLOL

(5 $\mu\text{g/g i.p.}$) auf:

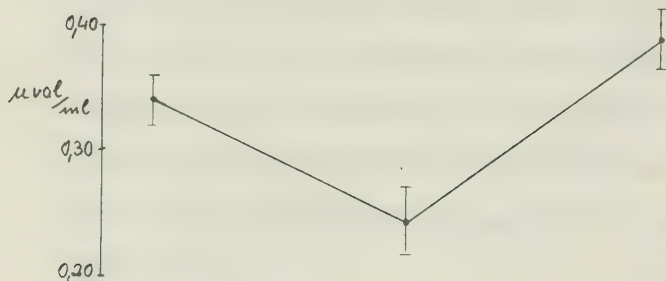


Abb. 1 die UNVERESTERTEN FETTSÄUREN im Serum

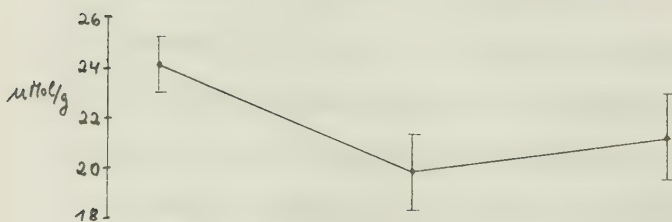


Abb. 2 den GLYKOGEN-Gehalt der Skelettmuskulatur

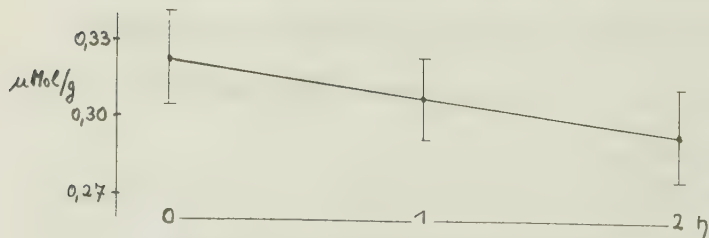


Abb. 3 den PYRUVAT-Gehalt der Skelettmuskulatur

Der Einfluss von

P R O P R A N O L O L

(5 $\mu\text{g/g}$ i.p.) auf:

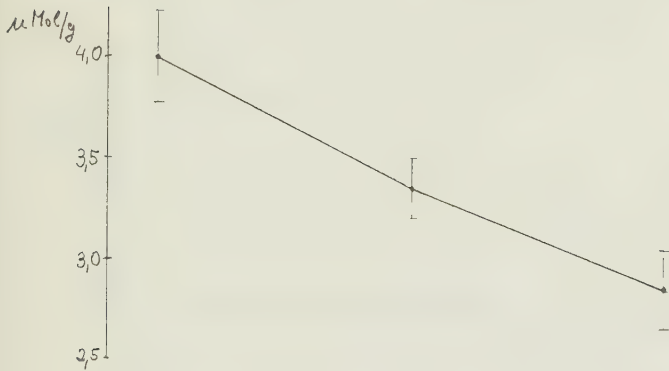


Abb. 4 den LACTAT-Gehalt der Skelettmuskulatur



Abb. 5 den KREATINPHOSPHAT-Gehalt
der Skelettmuskulatur

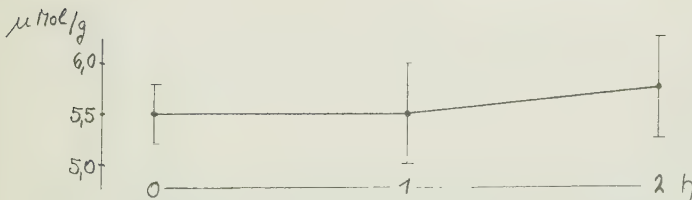


Abb. 6 den A T P -Gehalt der Skelettmuskulatur

Der Einfluss von

M E T H A M P H E T A M I N

(3 $\mu\text{g/g}$ s.c.) auf:

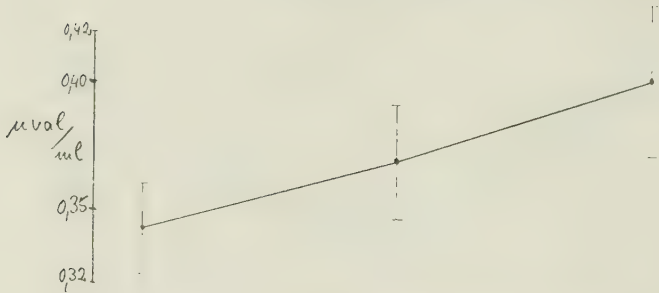


Abb. 7 die UNVERESTERTEN FETTSÄUREN im Serum

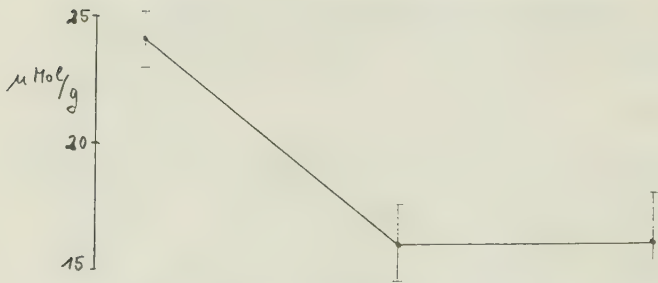


Abb. 8 den GLYKOGEN-Gehalt der Skelettmuskulatur

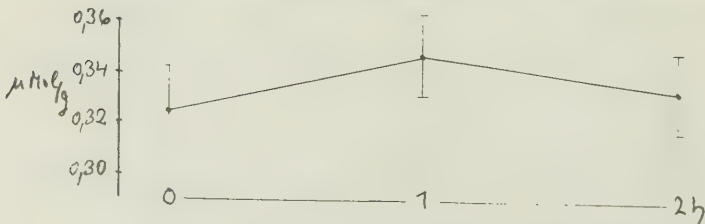


Abb. 9 den PYRUVAT-Gehalt der Skelettmuskulatur

Der Einfluss von

M E T H A M P H E T A M I N

(3 $\mu\text{g/g s.c.}$) auf:

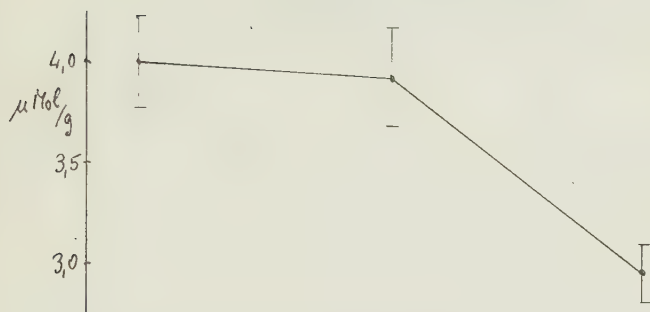


Abb. 10 den LACTAT-Gehalt der Skelettmuskulatur



Abb. 11 den KRATINPHOSPHAT-Gehalt
der Skelettmuskulatur



Abb. 12 den A T P -Gehalt der Skelettmuskulatur

Der Einfluss von

PROPRANOLOL + METHAMPHETAMIN

(5 $\mu\text{g/g}$ i.p.)

(3 $\mu\text{g/g}$ s.c.)

(-----PROPRANOLOL (5 $\mu\text{g/g}$ i.p.) allein,

— — — — —METHAMPHETAMIN (3 $\mu\text{g/g}$ s.c.) allein) auf:

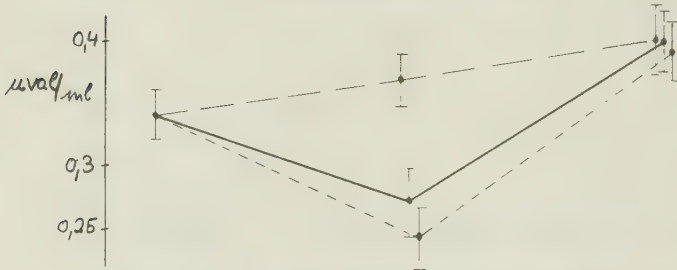


Abb. 13 die UNVERESTERTEN FETTSÄUREN im Serum

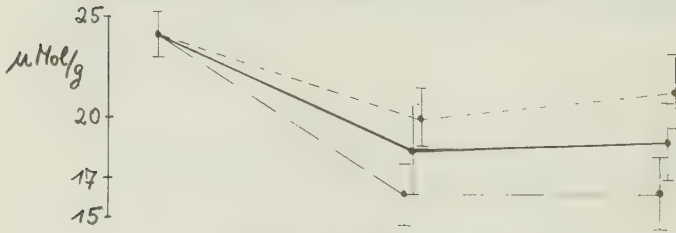


Abb. 14 den GLYKOGEN-Gehalt der Skelettmuskulatur

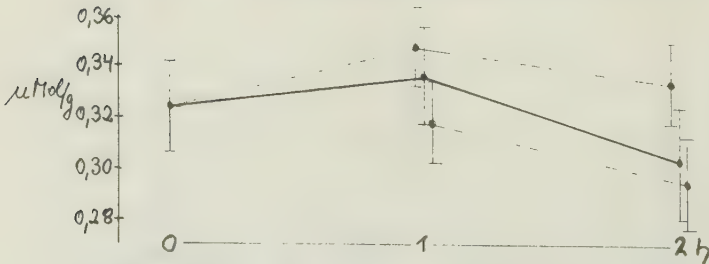


Abb. 15 den PYRUVAT-Gehalt der Skelettmuskulatur

Der Einfluss von

PROPRANOLOL + METHAMPHETAMIN

(5 $\mu\text{g/g}$ i.p.)

(3 $\mu\text{g/g}$ s.c.)

(----- PROPRANOLOL (5 $\mu\text{g/g}$ i.p.) allein,
 ———— METHAMPHETAMIN (3 $\mu\text{g/g}$ s.c.) allein) auf:

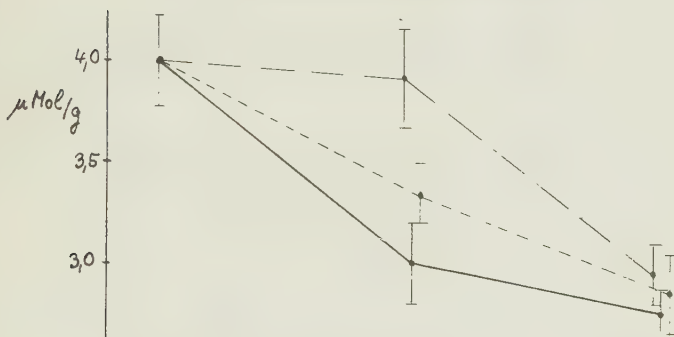


Abb. 16 den LACTAT-Gehalt der Skelettmuskulatur

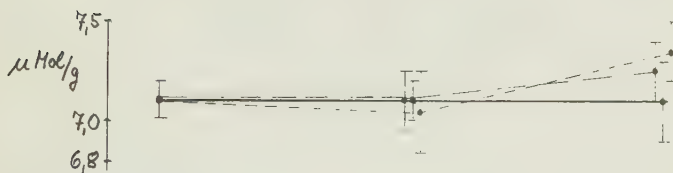


Abb. 17 den KREATINPHOSPHAT-Gehalt
der Skelettmuskulatur



Abb. 18 den A T P -Gehalt der Skelettmuskulatur

VII. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Carlson, L.A., Bobërg, J. und Högstedt, B. in:
Renold, A.E. und Cahill, G.F.jr.:
"Handbook of Physiology", Section 5:
Adipose Tissue, S. 625, Amer. Physiol.
Society, Washington, D.C. 1965
- 2) Drummond, G.I.:
"Fortschr. Zool." 18, 359 (1967)
- 3) Duncombe, W.G.:
"Clin. Chim. Acta" 9, 122 (1964)
- 4) Estler, C.-J. und Ammon, H.P.T.:
"J. Neurochem." 14, 799 (1967)
- 5) Estler, C.-J. und Ammon, H.P.T.:
"Biochem. Pharmacol." 15, 2031 (1966)
- 6) Estler, C.-J. und Ammon, H.P.T.:
"Arzneimittel-Forschung" im Druck
- 7) Estler, C.-J., Strubelt, O. und Ammon, H.P.T.:
"Pflügers Arch. ges. Physiol." 289, 227 (1966)
- 8) Fassina, G.:
"Arch. int. pharmacodyn." 161, 410 (1966)

- 9) Fickl, W.:
"Inaug. Diss." Erlangen (1970)
- 10) Fleckenstein, A. und Stöckle, D.:
"Arch. exp. Path. Pharmacol." 224, 401-415 (1955)
- 11) Gerlach, E.:
"Wien. Klin. Wschr." 79, 229 (1967)
- 12) Goodman, L.S. und Gilman, A.:
"The Pharmacological Basis of Therapeutics"
Macmillan, New York (1965)
- 13) Heim, F., Leuschner, F. und Estler, C.-J.:
"Experientia" 13, 462 (1957)
- 14) Kemp, A. und Kits van Heijningen, A.J.M.:
"Biochem. J." 56, 646 (1954)
- 15) Krause, E.-G.:
"Naturwiss." 54, 617 (1967)
- 16) Lamprecht, W. und Stein, P.: in Bergmeyer, H.U.:
"Methoden der enzymatischen Analyse" S. 610,
Verlag Chemie, Weinheim (1962)
- 17) Muscholl, E.:
"Pharmacological Reviews" 18, 551 (1966)

- 18) Opitz, K.:
"Arch. exp. Path. Pharmacol." 250, 279 (1965)
- 19) Opitz, K., Grüter, H. und Loeser, A.:
"Arch. int. Pharmacodyn." 161, 183 (1966)
- 20) Opitz, K. und Loeser, A.:
"Klin. Wschr." 41, 193 (1963)
- 21) Ott, A.:
"Inaug. Diss." Erlangen (1957)
- 22) Scholz, R., Schmitz, R., Bücher, T. und Lampen, O.:
"Biochem. Z." 331, 71 (1959)
- 23) Strubelt, O.:
"Arzneimittel-Forsch." 16, 587 (1966)
- 24) Täuber, A.:
"Inaug. Diss." Erlangen (1960)
- 25) Weber, E.:
"Grundriss der biologischen Statistik"
Fischer Verlag, Stuttgart (1967)
- 26) Westermann, E.:
"12. Symp. Dtsch. ges. Endokrinol." S. 154,
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg,
New York (1967)

Am Schluss meiner Arbeit möchte ich Herrn Prof. Dr. C.-J. E s t l e r für die Überlassung des Themas und seine in reichem Masse erteilten Anleitungen meinen ganz besonderen Dank aussprechen.

Auch möchte ich mich noch bei Herrn Professor Dr. F. H e i m für die Überlassung eines Laborplatzes und die Benutzung sämtlicher Geräte bedanken.

L e b e n s l a u f

Am 20. Oktober 1944 wurde ich als Sohn des Zahn-
arztes Dr. Eduard F R Ö H L I C H und seiner Ehe-
frau Ilse Fröhlich, geb. Ross in Pittersdorf, Kreis
Bayreuth geboren.

1950 wurde ich in die Luitpoldschule zu Bayreuth
eingeschult . 1954 wechselte ich in das Humanisti-
sche Gymnasium Christian-Ernestinum über. Diese An-
stalt verlies ich 1964 mit dem Zeugnis der Reife.

Das Studium der Zahnmedizin begann ich im WS 1964/65
an der Friedrich-Alexander-Universität zu Erlangen.
Nach dem SS 1965 legte ich das zahnärztliche Vorphy-
sikum ab und nach dem WS 1966/67 das Physikum.

Am 4.12.1969 habe ich das Studium der Zahnmedizin
mit dem Bestehen des Staatsexamens abgeschlossen.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
